

動脈炎の予後に関する実験病理学的研究 - 好中球による動脈中膜傷害を中心に -

著者	藤山 純一
号	1699
発行年	1985
URL	http://hdl.handle.net/10097/19842

氏 名 (本籍) ふじ やま じゅん いち
 藤 山 純 一

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 第 1 6 9 9 号

学位授与年月日 昭 和 6 0 年 9 月 1 1 日

学位授与の要件 学位規則第 5 条第 2 項該当

最 終 学 歴 昭和 5 3 年 3 月
 東北大学医学部医学科卒業

学 位 論 文 題 目 動脈炎の予後に関する実験病理学的研究
 — 好中球による動脈中膜傷害を中心に —

(主 査)

論文審査委員 教授 多 田 啓 也 教授 京 極 方 久

教授 笹 野 伸 昭

論文内容要旨

目 的

川崎病重症例では、冠動脈を中心にしばしば著明な内膜肥厚や動脈瘤を特徴とする動脈炎が見られ、患者の予後に大きく影響する。このような動脈炎の進行過程と、組織学的予後を左右する要因を究明する目的で、ウサギを用いて筋性動脈に実験的血管炎を作成し、その組織学的変化を検討した。

方 法

日本白色種幼若ウサギ（体重 1 kg）90羽、成熟ウサギ（3 kg）20羽を用いた。無菌的に右大腿動脈を露出し、1 cmの長さで動脈周囲を oxycellulose 綿で包む。好中球遊走活性化作用を持つ lipopolysaccharide（E. coli, 以下 LPS）あるいは単核球活性化作用を持つ carrageenan（以下 CG）0.5 mg を溶液としてその綿に一樣に浸漬させた。対照として左大腿動脈には同様の作用の上、生食を浸漬させた。その後12時間から24週まで日を追って動脈を摘出し、血管壁および周囲の組織学的変化を光顕、電顕により観察した。

結 果

1) LPS 投与群では、12時間から1日で好中球が内膜に付着し、動脈周囲に浸潤した好中球が外膜側から動脈壁へ浸潤し、中膜を傷害する像も見られた。3日目には好中球の浸潤がピークとなり、中膜外層全体に筋細胞の傷害像が見られ、軽度の内膜肥厚が認められた。中膜最内層には活性化した平滑筋細胞が出現し、これが内膜へ遊出していく像も見られた。1週目には平滑筋細胞の増殖を主体とした内膜肥厚が全周性に見られ、中膜には核分裂像が散見された。幼若ウサギ群では2週目、成熟ウサギ群では4週目に内膜肥厚がピークとなり、強度の内腔狭窄を呈し、外膜とその周辺には炎症性肉芽が形成された。この時期の内膜の構成成分は殆どが若い平滑筋細胞で、間質には酸性ムコ多糖やコラーゲンが見られた。その後、筋細胞の減少と共に肥厚した内膜は次第に退縮し、8週以降は内膜に弾性線維が増加し、動脈周囲は瘢痕化し、初期に筋細胞の変性が見られた中膜外層も筋細胞を失い線維化した。内膜肥厚は幼若群では2週目がピークで、8週以降は約50%の程度で持続したが、成熟群ではピークが遅く、肥厚の程度も約70%であった。対照群では軽度の肥厚が見られるのみで、時間的变化は殆どなかった。

2) LPS 投与群幼若ウサギの14%に動脈瘤様の拡張性病変が認められた。これらの動脈では3日目に激しい好中球浸潤が見られ、血管周囲の結合組織や外膜が破壊され、中膜では全層性に

筋細胞の変性が見られ、内弾性板は過伸展し、血管内腔は高度に拡張していた。4週目には内弾性板の断裂と中膜の著しい菲薄化が見られ、血管の径と壁の厚さのバランスが全く崩れ、内腔は著しく拡張した。連続切片による検討では紡錘形の真性動脈瘤を形成していた。

3) CGを投与した群では、3日目から動脈周囲に単核球を主とした細胞浸潤が見られたが、好中球の出現は対照群と同様ごく軽度だった。2週目には動脈周囲に単核球の強い浸潤と肉芽形成が見られたが、中膜、内膜の変化は対照群と殆ど差がなかった。

考 察

1) この実験では、好中球遊走活性化作用を持つLPSと単核球活性化作用を持つCGをウサギの筋性動脈周囲に作用させて、好中球主体および単核球主体の炎症を惹起した。外膜の破壊、中膜の傷害・変性、内膜肥厚、動脈瘤形成などの血管病変はLPS群で著しく、CG群では殆ど認められなかった。このことから、血管障害においては好中球が大きな役割を持ち、単核球は直接的な作用を持たないと考えられ、川崎病急性期の著明な好中球増多は血管病変に大きく関わっていると思われる。

2) 動脈炎がその後に内膜肥厚を呈するか、動脈瘤を形成するか、治癒するかを決めるものは、中膜筋層に加わる傷害の程度であると考えられた。すなわち、中膜への傷害が軽い場合は一部の筋細胞は変性するが、同時に活性化した筋細胞が内膜へ遊出、増殖して内膜肥厚が成立する。しかしその傷害が一過性であると、内膜の筋細胞は経過と共に萎縮、減少し、内膜肥厚は血圧に影響されて次第に退縮して治癒に向かう。一方、中膜への傷害が激しく広汎で、筋細胞の再生能力を越える場合には、中膜は筋層としての収縮能力を失い、血管は血圧に対抗できず動脈瘤を形成する、と考えられた。

3) LPS投与幼若ウサギ群の内膜肥厚のピークは成熟群より早期で、肥厚の程度もより強かった。また動脈瘤も幼若群にのみ認められた。すなわち、幼若ウサギでは傷害に対する反応としての血管病変の進行が早く、また傷害に対して動脈壁が弱いことがうかがわれた。これが幼若な血管の特徴であれば、川崎病において1才未満の乳児に特に動脈瘤が多く、予後が不良なことをある程度説明しうると思われる。

審 査 結 果 の 要 旨

川崎病重症例では冠動脈を中心にしばしば著明な内膜肥厚や動脈瘤を特徴とする動脈炎がみられ患者の予後に大きく影響することが知られている。本論文は動脈炎の進行過程と組織学的予後を左右する要因を究明する目的で、ウサギを用いて筋性動脈に実験的血管炎を作製しその組織学的変化を検討したものである。

幼若ウサギ90羽、成熟ウサギ20羽を用い、無菌的に右大腿動脈を露出し動脈周囲を oxycellulose 綿で包み、好中球遊走活性化作用を持つ lipopolysaccharide (LPS) あるいは単核球活性化作用を持つ carrageenan (CG) を溶液として綿に一樣の浸漬させ実験的血管炎を作製した。経時的に動脈の血管壁および周囲の組織学的変化を光顕、電顕により観察した。

外膜の破壊、中膜の傷害変性、内膜肥厚、動脈瘤形成などの血管病変はLPS群において著明であり、CG群では殆んど認められなかった。このことから血管障害においては好中球が大きな役割を持ち、単核球は直接的な作用を持たないと考えられ、川崎病急性期の著明な好中球増多は血管病変に大きくかかわっていると思われる。

動脈炎がその後に内膜肥厚を呈するか、動脈瘤を形成するか、治癒するかを決めるものは、中膜筋層に加わる傷害の程度であることを示唆する成績が得られた。

LPS投与幼若ウサギ群の内膜肥厚のピークは成熟群より早期で、肥厚の程度もより著明であった。また動脈瘤は幼若群にのみ認められた。すなわち、幼若ウサギでは傷害に対する反応としての血管病変の進行が早く、また傷害に対して動脈壁が弱いことが示唆された。これが幼若な血管の特徴であれば、川崎病において1才未満の乳児に特に動脈瘤が多く、予後が不良なことに符合するものと思われる。

以上の研究成果は、川崎病の血管炎の発生機序に関し有意義な知見を与えるものであり、医学博士の授与に値する論文であると判定された。